Formação de raça do hematozoario do impaludismo rezistente á quinina

PELO

Dr. Arthur Neiva,

Assistente.

Ueber die Bildung einer chininresistenten Rasse des Malariaparasiten

VON

Dr. Arthur Neiva,

Assistenten am Institute.

Raras vezes terá havido ocazião de se observar cuidadozamente em material humano tão abundante e, em condições correspondentes quazi ás de uma pesquiza de laboratorio, como a que nos levou a fazer esta comunicação. Assim é, que, durante 11 mezes, em localidade eminencialmente palustre ligada por estrada de ferro á cidade do Rio de Janeiro, onde essa molestia raras vezes se manifesta, observámos durante o espaço de 20 mezes a media mensal de 3.000 operarios, que por aí passaram, vindo quazi todos desta cidade e aí permaneceram mais ou menos tempo. Desses individuos, era uma parte submetida obrigatoriamente ao uzo da quinina.

Do que foi observado, e que abaixo descrevemos mais detidamente, reléva o seguinte :

1. *As dozes de quinina e a frequencia da sua administração, que a principio eram suficientes para combater o impaludismo, tornam-se mais tarde insuficientes, de modo a ser indispensavel aumental-as para atinjir ó mesmo fim.*

Nur selten bietet sich die Gelegenheit, an einem so reichen Krankenmaterial und unter Bedingungen, welche denjenigen eines Laboratoriumsversuches ähnlich sind, genaue Beobachtungen anzustellen, wie es mir in dem Falle möglich war, welcher der vorliegenden Mitteilung zu Grunde liegt. Es konnte nämlich innerhalb eines Zeitraumes von 20 Monaten an einem ausgesprochenen Malariaheerde, welcher mit Rio de Janeiro, wo die Krankheit nur selten vorkömmt, in Einsenbahnverbindung steht, ein monatlicher Durchschnitt von 3000 Arbeitern beobachtet werden, die sich einige Zeit daselbst aufhielten ; sie kamen fast alle von Rio, wo sie kürzere oder längere Zeit gewohnt hatten. Ein Teil dieser Leute wurde einer obligatorischen Chininbehandlung unterworfen.

Aus meinen Beobachtungen, die ich weiter unten genauer beschreibe, lässt sich Folgendes deutlich erkennen :

1. *Die Grösse der Dosen und die Häufigkeit ihrer Darreichung, welche Anfangs zur Bekämpfung der Malaria hinreichten, erwiesen sich später als unzulänglich, so dass zur Erreichung desselben Zweckes eine Erhöhung derselben nötig wurde.*

2. *Os individuos que, graças á quinização regular, permaneciam nessa localidade sem ter um só acesso de impaludismo, contraíam-no ao voltar para a cidade livre da malaria, quando julgavam poder cessar o uzo da quinina. (Entre outros cazos, o nosso).*
3. *As dozes de quinina que a principio eram eficazes como meio terapeutico, tornaram-se incapazes, mais tarde, de produzir o mesmo efeito.*

Em Janeiro de 1907, foram iniciados sob a direção do Dr. Sampaio Corrêa trabalhos em zonas do Estado do Rio de Janeiro denominadas Xerém e Mantiquira. com o fim de utilizar e transportar as aguas dos rios destes nomes, para o abastecimento da cidade do Rio de Janeiro. Estas zonas que distam da cidade 60 qm., são accessiveis em 3 horas de estrada de ferro.

A epoca da exacerbação epidemica começa em Outubro, atinje o auje em Janeiro e Fevereiro, e em Maio está em pleno declinio.

A temperatura de Dezembro a Março é reprezentada por uma media mensal que varia de 23° a 24° C..

Sendo uma localidade essencialmente pantanoza e, não havendo na exploração da Estrada de Ferro, serviço de profilaxia conveniente, os trabalhos anteriormente executados eram interrompidos nos mezes epidemicos, adoecendo de malaria 96 % dos individuos empregados nesse serviço, sendo muito elevada a mortalidade.

Mais tarde, foi então iniciado com intensidade, o serviço da captação das aguas, e o nosso Instituto, encarregado do serviço da campanha antipaludica, tendo sido o Dr. Chagas e nós em Fevereiro de 1907 dezignados para dar começo a esse serviço.

A zona sob nossa fiscalização, era reprezentada por uma faixa de terreno desde

2. *Die Leute, welche in Folge regelmässigen Chiningebrauches an Ort und Stelle frei von Malariaanfällen blieben, bekamen solche nach ihrer Rückkehr in die malariafreie Stadt, wenn sie glaubten, mit dem Chiningebrauche aufhören zu können, wie ich an mir selbst beobachtete.*
3. *Die zu Anfang therapeutisch wirksamen Dosen waren später nicht im Stande, dieselbe Wirkung zu erzielen.*

Im Januar 1907 wurden unter Leitung von Dr. Sampaio Corrêa mit Arbeiten für die Wasserversorgung von Rio de Janeiro begonnen, durch welche das Wasser der Flüsse Xerém und Mantiquira in den gleichnamigen Zonen des Staates Rio de Janeiro gefasst und hingeleitet wurde. Diese von der Hauptstadt 60 Kilometer entfernten Gegenden sind in dreistündiger Einsenbahnfahrt zu erreichen.

Die Krankheit beginnt im Oktober epidemisch aufzutreten, erreicht ihren Höhepunkt im Januar und Februar und ist im Mai in entschiedener Abnahme begriffen.

Von Dezember bis März beträgt die monatliche Durchschnittstemperatur 23 bis 24°.

Da die Gegend äusserst sumpfig ist und bei den Vorarbeiten für den Eisenbahnbau keine zweckmässige Prophylaxe stattfand, wurde damals die Tätigkeit während der Epidemiemonate eingestellt, indem von den Leuten 96% erkrankten und die Mortalität sehr bedeutend war.

Als später die Arbeiten für die Fassung energisch in Angriff genommen wurden, beauftragte man das Institut mit der Malariabekämpfung, wobei Dr. Chagas und ich mit der Einleitung derselben beauftragt wurden.

Die von mir beaufsichtigte Zone war ein Streifen Landes, der von der Ortschaft Pavuna an die Stadt Rio grenzt, welche sich einerseits nach der Fazenda Galrão

a localidade Pavuna, zona limitrofe com a cidade do Rio de Janeiro, até a fazenda do Galrão por um lado, e, por outro, comprehendia os trabalhos de colocação de encanamentos e construção da estrada de ferro, que se efetuavam nos rios Rejistro, João Pinto e Xérem, o que dava a extensão de 70 qm. aproximadamente.

Muitos pontos eram completamente alagados e de tal modo que os operarios, trabalhavam mergulhados na agua até á cintura. A duração do trabalho era no minimo de 11 horas, havendo ainda os serões de 12 horas, divididos em 2 turmas; geralmente, os operarios executavam o trabalho do dia e mais $^{1}/_{4}$ de serão, isto é, um total de 14 horas de trabalho penozissimo.

Os operarios dormiam em ranchos cobertos de sapê sem a menor proteção mecanica, em numero que a principio de 350 apenas, atinjiu a perto de 4.000 operarios em trabalho quotidiano.

Nas condições referidas, só pareceu indicada a profilaxia quinica, contra a qual, porem, findo algum tempo, se rebelaram os trabalhadores, já por natural ignorancia, já por pertencerem á uma classe infima composta de elementos heterojenios, oriundos de todos os paizes, indiciplinados por indole e que só aí se juntaram por falta de trabalho em outra parte.

Como medida de coerção, só era possivel demitir áquelles que se não queriam submetter ás nossas prescrições. A distribuição da quinina era feita por auxiliares de toda a confiança, que observavam cada individuo até a deglutição da doze da quinina, e consequente verificação de que a capsula não tinha sido empalmada, atirada dentro da roupa ou escondida debaixo da lingua, para ser em seguida deitada fóra.

Logo que se observava uma infração, se o operario se obstinava em recuzar a capsula, era o infrator *in-continenti* despedido.

Este trabalho embora penozissimo foi feito com todo o rigor devido á dedicação

erstreckte und andererseits die Arbeiten für die Legung der Leitung und den Bau der Eisenbahn an den Flüsschen REGISTRO, JOÃO PINTO und XERÉM begleitete, deren Ausdehnung ungefähr 70 Kilometer betrug.

Viele Strecken waren vollständig überschwemmt, so dass die Arbeiter bis zum Gürtel im Wasser arbeiten mussten Die Arbeitszeit betrug im Minimum 11 Stunden; dazu kam noch eine, in zwei Abteilungen geteilte, zwölfstündige Nachtarbeit. Gewöhnlich leisteten die Leute die Tages- und den Viertel einer Nachtarbeit, das heisst im Ganzen vierzehn Stunden angestrengtester Tätigkeit.

Die Arbeiter schliefen in mit Gras gedeckten, offenen Schuppen, ohne weiteren Schutz; ihre Anzahl betrug anfangs kaum 350, erreichte aber später nahezu 4000 bei täglicher Arbeit.

Unter den geschilderten Verhältnissen schien nur die Chininprophylaxis am Platze; doch lehnten sich die Arbeiter nach einiger Zeit gegen dieselbe auf, teils aus natürlicher Unwissenheit, teils weil es sich um eine Ansammlung heterogenster Elemente aus aller Herren Ländern handelte, welche zur niedrigsten Klasse gehörten und ihrer Natur nach indisciplinert waren, wie sie sich auch nur aus Mangel an anderer Arbeit hier vereinigt hatten.

Als Zwangsmassregel konnte nur die Entlassung derjenigen, welche sich nicht meinen Vorschriften fügten, zur Anwendung kommen. Die Verteilung des Chinins fand durch zuverlässige Gehülfen statt, welche sich überzeugten, dass das Chinin verschluckt und nicht in der Hand, in der Kleidung oder unter der Zunge verborgen wurde, um dann später weggeworfen zu werden. Zuwiderhandelnde, welche die Kapsel hartnäckig zurückwiesen, wurden sofort entlassen.

Dieser anstrengende Dienst wurde Dank der Hingebung meiner Gehülfen und besonders von DR. RUY LADISLÁU pünktlich ausgeführt und gestattete daher, meine Schlüsse nicht auf blosse Vermutungen, sondern auf sicher beobachtete Tatsachen zu gründen.

dos nossos auxiliares e principalmente do DR. RUY LADISLÁU, permitindo assim, que, as nossas deduções se não bazeiem em supozições, mas, em fatos bem observados.

Alem dos operarios, existiam as familias de muitos delles que os acompanhavam e com as quais nada se podia fazer, pois que se recuzavam a tomar a quinina.

Assim, tinhamos no mesmo lugar, duas sortes de individuos em condições opostas, uns quinizados e outros não quinizados.

De Fevereiro a meiados do mez de Agosto, a profilaxia feita, administrando-se 50 centigramas de cloridrato de quinina de MERCK de 3 em 3 dias, deu os melhores rezultados, conforme se vê no trabalho do DR. CHAGAS (*Zeitschr. f. Hygiene* S. 321—334) (1908).

Em fins de Agosto, continuando baixo o numero de cazos de impaludismo, começámos a observar numero relativamente grande de cazos de primeira infeção, para os quais, havia certeza de não terem escapado á profilaxia em vigor e, que a principio, explicavamos por uma maior receptividade individual. Até este momento, os cazos de impaludismo eram fornecidos por individuos, que haviam transgredido ás nossas determinações.

Em Setembro, o mesmo fenomeno nos chamava a atenção, principalmente, pelo bom exito em geral do serviço profilatico, visto como aumentava o numero de operarios que então atinjia a 3.520, sendo a cifra de morbilidade reprezentada por 0,59 % ao passo que, nas familias destes, que tambem muito tinham aumentado e que se não submetiam ás medidas profilaticas, o numero de cazos de impaludismo era extraordinariamente grande e crecia sempre.

Assim, tinhamos diante de nós duas populações oferecendo perfeito contraste; de uma parte, pessoas afanando-se em trabalhos exaustivos e em magnificas condições

Ausser den Arbeitern gab es noch die Familien, von welchen viele derselben begleitet wurden; doch konnt man mit denselben nichts anfangen, da sie sich weigerten, Chinin zu nehmen.

Es gab daher am selben Orte zwei entgegengesetzte Klassen von Leuten, die teils von Chinin beeinflusst waren, teils nicht.

Vom Februar bis zur Mitte August gab die angewandte Prophylaxis (ein halbes Gramm salzsaures Chinin von MERCK alle drei Tage) die besten Resultate, wie aus der Arbeit von DR. CHAGAS (*Zeitschr. f. Hygiene* 1908, S. 312-334) hervorgeht.

Von Ende August an fanden sich bei einer niedrigen Gesammtzahl von Malariafällen relativ häufige Fälle primärer Infektion, trotzdem dieselben sich der üblichen Prophylaxe sicher nicht entzogen hatten, was ich Anfangs auf eine grössere individuelle Empfindlichkeit zurückführte. Bisdahin war die Malaria nur bei Leuten aufgetreten, welche den Anweisungen zuwidergehandelt hatten.

Im September fuhr diese Erscheinung fort, meine Aufmerksamkeit auf sich zu ziehen, besonders im Gegensatz zu dem guten Allgemeinresultat der Prophylaxis bei zunehmender Zahl der Arbeiter, die bereits 3.520 betrug (bei einer Mortalität von 0,59%), während innerhalb der Familien, deren Zahl ebenfalls sehr zugenommen hatte und welche sich den prophylaktischen Massnahmen nicht fügten, die Zahl von Malariafällen ausserordentlich gross und in stetem Zunehmen war.

So hatte ich vor mir zwei Klassen von Leuten, die einen vollständigen Kontrast boten; einerseits solche, die bei aufreibender Arbeit einen ausgezeichneten Gesundheitszustand zeigten; andererseits eine geringere Zahl von Frauen, Kindern, Kaufleuten und Fremden, welche vollständig von Malaria durchseucht waren.

Die Kranheitsfälle unter den in Chininbehandlung stehenden Arbeitern kamen ebensowohl an meinem Wohnorte, wie an verschiedenen anderen Plätzen zur Beobachtung.

de saude, de outra, população pouco menos numeroza e que era constituida por mulheres, crianças, negociantes, e forasteiros, totalmente atacados de impaludismo.

A morbilidade entre os operarios quinizados. era observada, não só no local, onde rezidiamos, como em varios outros.

Por essa epoca, chamou-nos tambem a atenção, o fato de operarios perfeitamente quinizados e que nunca tinham tido acessos no Xerém, indo ao Rio de Janeiro e permanecendo aí alguns dias sem tomar quinina, serem acometidos de febre palustre. Deste mez em diante, estes fatos começaram a se tornar de tal modo frequentes que afastavam qualquer duvida.

No mez de Outubro, rezolvemos modificar a quinização, estreitando mais o prazo, administrando-se daí por diante, 50 centigramas de 2 em 2 dias. Esta medida já estava sendo empregada com vantajem desde o mez anterior, entre os trabalhadores que construiam a Ponte de Iguassú, fóco dos mais perigozos, e onde os trabalhos se executavam dia e noite, trabalhando os operarios dentro d'agua.

Esta modificação trouxe uma melhoria geral, cessando os cazos de 1.ª infeção nas localidades, que seguiam a risca a quinização mais intensa. Isto, porem, de modo algum, modificou a frequencia cada vez maior, do fato que acima assinalámos, isto é, do adoecimento de individuos que passavam alguns dias no Rio de Janeiro sem o uzo da quinina.

De maneira que, uma situação absolutamente imprevista, se estava estabelecendo entre os trabalhadores e, era constituida, por esses individuos que, de volta do Rio de Janeiro, formavam elementos perigozos para o rancho onde habitavam, não só por estarem infetados, como principalmente, por serem estes, portadores de parazitos que, durante tempo mais ou menos longo, haviam sofrido a ação constante da quinina,

Zur selben Zeit wurde ich auf die Tatsache aufmerksam, dass Arbeiter, welche vorschriftsmässig Chinin gebraucht und in Xerém niemals Anfälle gehabt hatten, wenn sie nach Rio gingen und einige Tage daselbst verbrachten, ohne Chinin einzunehmen, von Malaria befallen wurden. Von diesem Monate an wiederholten sich solche Fälle so häufig, dass über die Tatsache kein Zweifel mehr bestehen konnte.

Im Oktober beschloss ich eine Modification der Chininbehandlung durch Verminderung der Intervalle, indem von da an alle zwei Tage 50 Centigramm gegeben wurden. Diese Massregel war schon seit dem vorigen Monate mit gutem Erfolge bei den Arbeitern angewandt worden, welche die Brücke über den Iguassú bauten ; es handelte sich daselbst um einen der gefährlichsten Heerde, wo die Arbeiter Tag und Nachts im Wasser arbeiteten.

Diese Abänderung war von einer allgemeinen Besserung gefolgt, indem die primären Erkrankungen an den Orten aufhörten, wo die intensivere Behandlung genau befolgt wurde. Dagegen wurden die immer häufigeren Fälle der Erkrankung von Leuten, welche einige Tage in Rio ohne Chiningebrauch verlebten, davon nicht berührt.

So entwickelte sich unter den Arbeitern eine gänzlich unerwartete Sachlage durch die Gegenwart von aus Rio zurückgekehrten Leuten, welche für ihre Umgebung gefährliche Elemente darstellten, weil sie nicht bloss infiziert, sondern auch Träger von Parasiten waren, welche während kürzerer oder längerer Zeit beständig der Chinineinwirkung unterworfen waren und an welche sie sich trotz behinderter Vermehrung gewöhnt haben konnten.

Mitte November begannen Malariaanfälle bei Leuten aufzutreten, welche alle zwei Tage Chinin genommen hatten und da dies sich wiederholte, beschloss ich täglich ein halbes Gramm zu geben, worauf die Anfälle ganz aufhörten, während am selben Orte die Malaria alle Leute befiel, welche kleinere Dosen nahmen.

que os tinha impedido de se multiplicarem e á qual se poderiam ter habituado.

Em meiados de Novembro, começaram a aparecer cazos de acessos palustres, em individuos quinizados de 2 em 2 dias e, como isto se repetisse, rezolvemos administrar 50 centigrammas, diariamente, o que fez cessar por completo os ataques de malaria; entretanto, nesta rejião, o impaludismo atacava quem quer que fosse que se submetesse a dozes menores.

A quinização diaria só poude ser feita com rigor em um local: o quilometro 54 que se achava sob as nossas vistas imediatas, e com os trabalhadores submetidos a este rejimen, ainda se observava do mesmo modo, o fenomeno do adoecimento quando iam ao Rio, embora tomassem quinina, pessoalmente por nós distribuida ainda no dia da partida. Este fato foi tambem observado com toda a evidencia, entre os medicos que adoeceram ao voltar ao Rio de Janeiro, apezar de um delles ter tido a cautela de continuar sob o mesmo rejimen durante 12 dias apoz a saida do Xerém; comtudo, 9 dias depois de ter cessado o emprego da quinina, foi acometido de impaludismo.

Uma unica dedução se impunha como concluzão aos fatos que vimos aduzindo: os hematozoarios do impaludismo tinham adquirido uma rezistencia especial á quinina.

Ao começar a profilaxia, o numero de infetados era grande; e iniciada a quinização, facilmente se debelou o parazito entre a população operaria. Com o correr do tempo e com a chegada das familias dos trabalhadores que se iam infetando aos poucos, porquanto não estavam submetidas á quinização, as anofelinas transmissoras, alimentando-se, ora nos habitantes que reprezentavam os depozitarios de virus, ou nos recemchegados não quinizados ou ainda, nos operarios quinizados de 3 em 3 dias, e que por isso possuiam o sangue em variavel gráo de riqueza quinica, dependente das horas decorridas da injestão do alcaloide, criaram para os hematozoarios, uma oportu-

Die tägliche Chinindarreichung konnte nur an einem Orte streng durchgeführt werden, der sich unter meiner direkten Aufsicht befand, nämlich bei Kilometer 54; bei den dieser Behandlung unterworfenen Arbeitern beobachtete man auch weiterhin die Erscheinung, dass dieselben erkrankten, wenn sie nach Rio gingen, obwohl sie noch am Tage ihrer Abreise, von mir persönlich verabreichtes, Chinin genommen hatten. Dasselbe wurde auch sehr deutlich bei den Aerzten beobachtet, welche nach ihrer Rückkehr nach Rio erkrankten, obgleich einer derselben ich selbst die Vorsicht hatte, nach dem Verlassen von Xerém noch 12 Tage dieselbe Behandlung fortzusetzen; trotzdem wurde derselbe neun Tage nach Einstellen des Chiningebrauches von Malaria befallen.

Aus den geschilderten Tatsachen lässt sich nur ein Schluss ziehen: die Hämatozoen der Malaria hatten eine besondere Resistenz gegen Chinin erworben.

Zu Beginn der Prophylaxe war die Anzahl der Inficierten gross, doch liessen sich die Parasiten bei der Arbeiterbevölkerung durch die eingeleitete Chininbehandlung leicht bekämpfen. Im weiteren Verlaufe und in Folge der Ankunft der Arbeiterfamilien, welche sich nach und nach inficierten, da sie kein Chinin nahmen, nährten sich die übertragenden Anophelinen bald vom Blute der Einwohner, welche die ursprüngliche Quelle der Parasiten bildeten, bald an frisch angekommenen, welche noch kein Chinin genommen hatten, bald an Arbeitern, welche alle drei Tage Chinin nahmen und deren Blut dasselbe je nach der seit der Einnahme verstrichenen Zeit in wechselnder Menge enthielt; auf diese Weise bot sich für die Hämatozoen eine Gelegenheit zur Anpassung, welche ihnen schliesslich eine Resistenzfähigkeit verlieh, die es ihnen ermöglichte, im Lauf der Generationen auffallend chininresistente Rassen zu bilden.

Im Januar 1908 erreichte die Arbeiterzahl 4000 und die Leute nahmen an einigen Tagen täglich, an anderen nur alle zwei Tage Chinin ein. An einigen

nidade de adaptação, que terminou por lhes dar a rezistencia que os capacitou, atravez das suas gerações, a se diferenciar claramente em raças rezistentes á quinina.

Em Janeiro de 1908, o numero de operarios elevava-se a 4.000 homens que eram quinizados, em alguns logares, diariamente, em outros de 2 em 2 dias ; em algumas localidades nunca conseguimos, por varios motivos, uma organização regular, que permitisse segura quinização.

Assim, por esta epoca, para algumas *ranchações* que abrigavam de 80 a 140 homens, 8 a 10 % dos seus moradores tinham se tornado gametoforos, e, como a quinização era em igual doze para estes e para os não infetados, os transmissores, que sanguesugassem um gametoforo, sempre que repetissem as refeições, encontravam prezente no sangue uma quantidade de alcaloide mais ou menos igual para todos os operarios. Deste modo, passando de gametos acostumados a viver em meio onde a quinina estava sempre prezente, os hematozoarios, continuavam já em outro ciclo, de ooquineto até á refeição final que lançasse o esporozoito na circulação, a se dezenvolver ainda na prezença da quinina.

E foi assim que, com o tempo, passando dos depozitarios de virus para as familias dos operarios, destas para os trabalhadores quinizados insuficientemente de 3 em 3 dias, aos poucos, se foi formando uma raça de parazitos de crecente rezistencia ao alcaloide, circumstancia, que nos obrigou a estreitar a distribuição para cada 2 dias em logares onde, mezes antes, a quinização mais espaçada era perfeitamente suficiente.

Estes fatos não se observavam em todas as localidades, onde se executava a profilaxia, porem, em logares já dezignados acrecidos do local quilometro 43, onde se formou uma raça altamente rezistente. Aos individuos que aí trabalhavam, quando se infetavam tornava-se necessario aumentar a doze terapeutica e, apezar disto, permane-

Plätzen wurde aus verschiedenen Gründen niemals eine geordnete Organisation erzielt, welche einen regelmässigen Chiningebrauch gestattet hätte.

Zu dieser Zeit waren in einigen Niederlassungen von 80 bis 140 Leuten 8 bis 10% der Einwohner zu Gametenträgern geworden und, da sie dieselben Chinindosen nahmen, wie die uninficierten, so fanden die übertragenden Mücken, nachdem sie an einem Gametenträger gesogen hatten, bei jeder neuen Aufnahme von Blut, in demselben das Alcaloid und zwar in einer Proportion, welche bei allen Arbeitern annähernd dieselbe war. Demgemäss begannen die Parasiten als Gameten, welche an ein beständig Chinin enthaltendes Medium gewöhnt waren und machten den nächsten Entwicklungscyclus vom Ookineten bis zur Uebertragung der Sporozoiten durch die Mücke auf den Menschen beständig unter dem Einflusse des Chinins durch.

Auf diese Weise bildete sich eine Parasitenrasse von immer grösserer Chininresistenz aus, indem sie von den ursprünglichen Krankheitsträgern auf die Familien der Arbeiter und von diesen auf die nicht genügend — nämlich nur alle drei Tage — mit Chinin behandelten Arbeiter überging ; dieser Umstand zwang mich das Intervall der Chinindosen auf zwei Tage herabzusetzen, während einige Monate vorher am selben Orte eine weniger häufige Darreichung völlig genügte.

Diese Verhältnisse wurden nicht an allen Orten beobachtet, wo eine Prophylaxe stattfand, sondern nur an den bereits bezeichneten Stellen und ausserdem bei Kilometer 43, wo sich eine sehr chininresistente Rasse ausbildete. Bei den daselbst arbeitenden Leuten musste bei stattgefundener Erkrankung die therapeutische Dose erhöht werden und trotzdem zeigten sie ein grösseres Mittel von Krankheitstagen, als die Malariakranken von anderen Stellen.

Im Januar beobachtete ich, dass einer von den Aerzten, Dr. Ruy Ladisláu, der seit Juni täglich 50 Centigramm einnahm,

ciam doentes maior numero de dias que os impaludados das outras localidades.

Em Janeiro, vimos um dos medicos, o Dr. Ruy Ladisláu, que se quinizava desde Junho, com 50 centigramas diarios, interromper por 2 dias esta observancia, recomeçando findo este prazo a se quinizar nas mesmas dozes, e logo ser acometido de violento acesso de terçã maligna. Tinhamos conhecimentos de fatos mais ou menos analogos, porem, por não o podermos asseverar seguramente, temiamos errar, tomando-os em consideração. Finalmente, não havia mais motivos parà duvida. Os fatos izolados, a principio sorpreendentes, foram-se acumulando.

Em certos logares, devido ao conjunto de circumstancias já referidas, a unica quinização que ainda lograva dar rezultados, era *a de 50 centigramas tomados sem exceção de um só dia.*

Com estas dozes diarias nunca observámos irromper acessos ; mas o que verificámos e afirmamos é que varios *individuos quinizados diariamente alguns, nos primeiros mezes com 30 centigramas e depois com 50 centigramas durante o espaço de 8 mezes a mais de um ano e um delles com 11 mezes de quinização diaria a 50 centigramas, não tendo havido sequer uma falta* (nosso cazo), *ao abandonarem definitivamente a rejião e o uzo do profilatico, depois de 9 a mais de 30 dias foram acometidos de impaludismo.* Houve numerozos cazos de individuos, que, quinizados diariamente *com 30 centigramas*, máo grado esta doze, se infetaram ; mais raros os que em uzo diario de 50 centigramas, interrompendo por um a dois dias somente o emprego da quinina foram prezas da malaria.

O que avultou e complicou de muito a profilaxia foi o numero de pessoas quinizadas intensamente durante mezes sucessivos que, ao se afastar temporariamente dos fócos onde a malaria reinava intensa, ao deixar o medicamento se surpreendiam com impaludismo.

nachdem er einmal während zwei Tagen ausgesetzt hatte, obwohl er nachher den Chiningebrauch in derselben Dose wieder aufnahm, einen heftigen Anfall von Tertiana maligna durchmachte. Aehnliche Fälle waren mir bereits bekannt, doch scheute ich mich, in Hinsicht auf eine weniger zuverlässige Beobachtung, Schlüsse daraus zu ziehen. Doch blieb schliesslich kein Grund zum Zweifel mehr, da die anfangs vereinzelten und überraschenden Fälle sich häuften.

In Folge der auseinandergesetzten Verhältnisse liess sich an gewissen Orten nur durch *tägliche, auch nicht einmal unterbrochene Einnahme von 0,5 Chinin* ein Resultat erzielen.

Bei dieser täglichen Dosis beobachtete ich niemals das Auftreten von Anfällen; wohl aber stellte ich bestimmt fest, dass verschiedene Leute nach definitem Verlassen der Gegend und Aufgeben der prophylaktischen Dosen, nach einem Zeitraume von 9 bis 30 Tagen von Malaria befallen wurden, obgleich sie vorher täglich Chinin genommen hatten. Mehrere derselben nahmen in den ersten Monaten 0,3 und nachher, während acht Monaten bis zu mehr als einem Jahre, 0,5 Gramm, während ich selbst erkrankte, obgleich ich während 11 Monaten, ohne eine Ausnahme, täglich ein halbes Gramm einnahm. Es gab zahlreiche Fälle von Leuten, welche trotz täglichem Gebrauche von 30 Centigramm sich inficierten und seltenere, die bei einer Tagesdose von 0,5 nach ein- bis zweitägigem Aussetzen an Malaria erkrankten.

Was besonders hervortrat und die Prophylaxe erschwerte, war die Anzahl von Leuten, welche während einer Anzahl von Monaten ununterbrochen Chinin genommen hatten und, nach Verlassen der intensiven Malariaheerde und Aussetzen des Medicamentes, von Malaria überrascht wurden.

So wurde uns klar, dass in gewissen Arbeitergruppen, die Plasmodien sich, sowohl beim Menschen, wie bei den übertragenden Stechmücken, immer in einem chininhaltigen Medium befanden und in

Para nós ficou patenteado, que, em certos nucleos de operarios, os plasmodios se cultivavam quer nos homens, quer nos transmissores, sempre num meio quinizado e, devido a esta circumstancia, formaram-se raças rezistentes á quinina.

Os fatos acima apontados não condenam a profilaxia quinica, em trabalhos da natureza dos que a Inspetoria Geral de Obras Publicas levou a cabo.

As raças rezistentes não se formaram simultaneamente em toda a zona submetida á quinização; mas somente nos nucleos de população, onde concomitantemente existiam os já referidos fatores eficientes da rezistencia.

No quilomero 54 onde estes fatos eram mais constantes e onde a profilaxia existia ha mais tempo, por isso mesmo, tinhamos a raça mais rezistente; para esta localidade, já havia uma raça que *evolvia dando acessos, em individuos quinizados diariamente a 30 centigramas.* Aí a quinização de 2 em 2 dias a 50 centigramas já era insuficiente para prevenir, a interrupção de 2 dias num individuo quinizado a 50 centigramas, embora recomeçasse o uzo do alcaloide findo este prazo, já era incapaz de impedir o acesso, que se dava 2 ou 3 dias apoz se ter recomeçado a injerir os 50 centigramas.

Foi entre os trabalhadores rezidentes neste quilometro que, com segurança, pudemos afirmar que apezar de serem quinizados diariamente nas dozes de 50 centigramas, operarios até então imunes, depois de permanencia de 4 mezes a mais, máo grado termos tomado a precaução de não excetual os da quinização, nem no dia da partida, verificámos o impaludismo acometer a muitos delles quando, já na cidade do Rio de Janeiro, algum tempo depois de terem abandonado o uzo da quinina.

Até na enfermaria, observámos que os doentes das zonas citadas, ofereciam maior rezistencia ao especifico, principalmente os do quilometro 54 e 47, havendo necessidade

Folge dessen chininresistente Rassen gebildet wurden.

Die angeführten Tatsachen sprechen nicht gegen die Chininprophylaxe bei derartigen Arbeiten, wie sie die Aufsichtsbehörde der öffentlichen Arbeiten zu Ende führte.

Die chininresistenten Rassen bildeten sich nicht gleichzeitig in der ganzen dem Chiningebrauche unterworfenen Zone, sondern nur in denjenigen Gruppen, wo zugleich die bereits erwähnten Bedingungen für die Erhöhung des Widerstandes zur Geltung kamen.

Bei Kilometer 54, wo diese Verhältnisse am beständigsten waren und wo die Prophylaxe am frühesten begonnen hatte, hatten wir deswegen auch die widerstandsfähigste Rasse, die *selbst bei Individuen, die täglich 30 Centigramm nahmen, sich entwickelte und Anfälle hervorrief.* Hier war es für die Vorbeugung bereits ungenügend, alle zwei Tage Chinin zu geben und wenn bei Leuten, die ein halbes Gramm einnahmen, eine Unterbrechung von zwei Tagen stattfand, so war die Wiederaufnahme der Chininbehandlung nicht mehr im Stande dem Anfalle vorzubeugen, welcher dann zwei bis drei Tage nach derselben stattfand.

Bei den hier lebenden Arbeitern konnten wir mit Sicherheit beobachten, dass auch bisher uninficierte, welche täglich ein halbes Gramm Chinin eingenommen hatte und sich vier Monate an Ort und Stelle aufhielten und trotzdem ich die Vorsicht gebraucht hatte, auch am Tage ihrer Abreise den Chiningebrauch nicht zu unterbrechen, zum grossen Teile bereits in Rio einige Zeit nach Aussetzen des Chinins von Malaria befallen wurden.

Selbst im Spitale beobachteten wir, dass die Patienten aus den befallenen Zonen der specifischen Behandlung mehr Widerstand entgegensetzten und zwar ganz besonders die von Kilometer 54 und 47, so dass man grössere Dosen anwenden musste, als beim Durchschnitte der Patienten von anderer Herkunft.

de empregarmos maiores dozes que as do geral dos doentes de outras proveniencias.

Das nossas verificações concluimos que a quinização constante entre populações impaludadas, quando não atinjir de uma só vez á massa total de habitantes, acabará por dar aos hematozoarios os meios de ir adquirindo uma rezistencia ao especifico a ponto de se diferenciarem em raças.

Aus meinen Erhebungen schliesse ich, dass eine fortgesetzte Chininbehandlung bei malariainficierten Bevölkerungen, falls sie nicht auf einmal die gesammten Einwohner betrifft, schliesslich den Hämatozoen die Mittel liefert, nach und nach eine solche Resistenz gegen das specifische Heilmittel zu erwerben, dass sie zur Bildung einer unterschiedlichen Rasse führt.